Eur. J. Med. Chem. **23** (1988) 25—29
© Elsevier, Paris

Article original

Compétition entre des chaînes propyle et isoamyle, vis à vis de l'hydroxylation hépatique, en série barbiturique

Akram TALAB[1], Olivier LAFONT[1,2,*], Sabine MÉNAGER[2], Christian CAVÉ[1] et Marcel MIOCQUE[1]

[1]*Laboratoire de Chimie Organique, UA496 CNRS, Faculté de Pharmacie, 92290 Châtenay-Malabry, et*
[2]*Laboratoire de Chimie Organique, Groupe de Pharmacochimie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen, av. de l'Université, 76800 Saint-Etienne-du-Rouvray, France*

(Reçu le 13 mai 1987, accepté le 21 juillet 1987)

Résumé — L'acide (méthyl-3 butyl)-5 propyl-5 barbiturique pouvait *a priori* être oxydé, au niveau hépatique, sur la chaîne isoamyle ou la chaîne propyle. Des modèles de métabolites ont été préparés et le barbiturique a été administré au Chien et au Rat. L'obtention dans les urines d'un seul dérivé γ-hydroxylé confirme la facilité d'hydroxylation de la chaîne ramifiée et établit que le substituant propyle est moins sensible à l'oxydation que le groupe éthyle de l'amobarbital.

Summary — **Hepatic hydroxylation of a barbiturate, competition between propyl and isoamyl chains.** *5-(3-Methylbutyl) 5-propyl barbituric acid could* a priori *undergo hepatic oxidation on either isoamyl or propyl side chains. Models of metabolites were synthesized and the barbiturate was administered to dogs and rats. Only a γ-hydroxy derivative was recovered in urine. This observation confirms the easy hydroxylation of the tertiary carbon in the 3-methyl-butyl group and establishes that the propyl side chain is less sensitive to oxidation than the ethyl side chain of amobarbital.*

metabolism / barbiturates / oxidation / γ-hydroxylation / isoamyl / propyl

Introduction

La chaîne isoamyle comporte au niveau de sa ramification un site particulièrement sensible à l'action des monooxygénases à cytochrome P-450 du foie. C'est ainsi que l'amobarbital conduit *in vivo* à un dérivé γ-hydroxylé conjugué ou non [1—6]. La présence de cet hydrogène tertiaire et le caractère majoritaire de la γ-hydroxylation n'empêchent toutefois pas une oxydation en β de la chaîne éthyle de ce médicament, avec des rendements par rapport à la quantité ingérée qui sont de l'ordre de 4,5% chez le Chien ou le Rat [7—9] (Schéma 1).

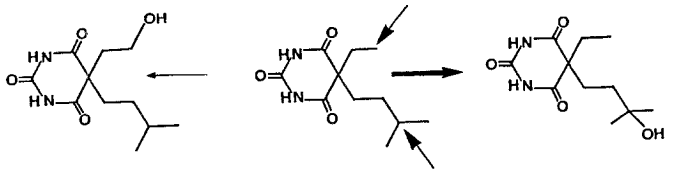


Schéma 1.

L'hydroxylation hépatique n'est d'ailleurs pas la seule voie de biodégradation de l'amobarbital puisqu'un *N*-glucoside [10, 11], un dérivé dihydroxylé [10] ou un composé ω-carboxylique [2] ont également été décrits chez l'Homme ou l'Animal.

La compétition entre la chaîne ramifiée et la chaîne linéaire observée, dans le cas de l'amobarbital, pose toutefois quelques questions: l'hydroxylation terminale du groupement éthyle, relativement favorisée puisqu'elle a été constatée également chez le barbital [12, 13] ou le phénobarbital [14] constitue-t-elle un cas particulier et un autre substituant linéaire pourra-t-il entrer en compétition avec le reste méthyl-3 butyle? l'augmentation de lipophilie due à un allongement de la chaîne aura-t-elle une influence sur l'hydroxylation hépatique?

Pour tenter de répondre à ces interrogations il est possible de remplacer la chaîne éthyle par un groupement propyle; ce qui provoque une augmentation de lipophilie ($\Delta \log P_{o/e}$) que l'on peut chiffrer à 0,50 [15, 16] et modifie significativement l'encombrement de la molécule.

Nous rapportons donc ici l'étude du comportement *in vivo* de l'acide (méthyl-3 butyl)-5 propyl-5 barbiturique chez un rongeur, le Rat et un non-rongeur, le Chien.

**Auteur à qui la correspondance doit être adressée.*

Chimie

Synthèse des modèles de métabolites

En se basant sur les antériorités qui concernent l'amobarbital [1, 6], on peut s'attendre à ce que l'hydroxylation hépatique affecte préférentiellement la chaîne isoamyle de l'acide (méthyl-3 butyl)-5 propyl-5 barbiturique, **1**.

C'est pourquoi la synthèse d'un modèle γ-hydroxylé, **2**, a été entreprise. La méthode classique de préparation, à partir du barbiturique correspondant, d'un dérivé hydroxylé au niveau d'un carbone tertiaire, consiste en une oxydation par le trioxyde de chrome en milieu acétique. Les rendements sont généralement très faibles (20—30% au maximum) [17, 6] mais ici, à 20 ou 40°C quelle que soit la durée du contact, ce procédé s'avère totalement inopérant, vraisemblablement en raison de l'encombrement stérique qui empêche l'oxydation à basse température.

De plus, lorsqu'on augmente le chauffage (100°C), l'attaque de la chaîne isoamyle se produit bien, mais l'oxydation se poursuit et conduit finalement à un acide carboxylique (Schéma 2) selon une évolution qui évoque une oxydation de Barbier Wieland [18].

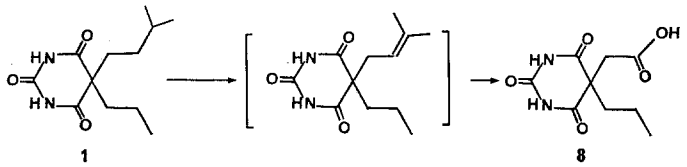


Schéma 2.

En revanche, l'utilisation de permanganate de potassium, ajouté par petites portions durant 18 jours, en solution aqueuse à 33°C, selon une méthode utilisée en série cyclanique [19], permet d'obtenir le composé **2** (Schéma 3).

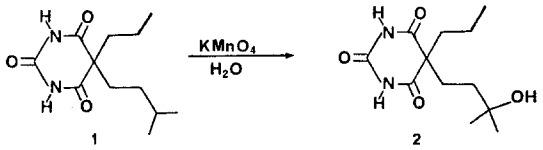


Schéma 3.

Si la chaîne propyle doit subir une hydroxylation, il est vraisemblable que celle-ci se produise en β puisque cette position est la même que celle qui subissait l'oxydation dans le cas du groupement éthyle et que, de plus, elle est située sur le pénultième carbone de la chaîne.

Le produit β-hydroxylé, **3**, correspondant peut-être obtenu par hydratation sulfurique de l'acide allyl-5 (méthyl-3 butyl)-5 barbiturique (Schéma 4).

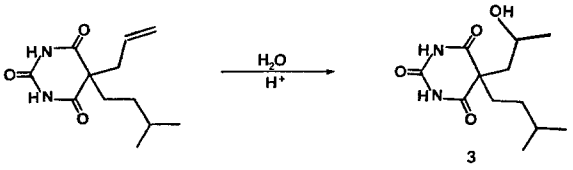
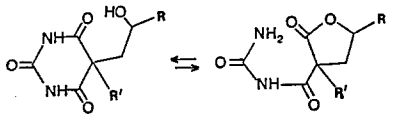


Schéma 4.

Ce composé **3**, est susceptible de subir, *in vivo*, aux pH physiologiques, une alcoolyse intramoléculaire conduisant à une lactone allophanique, **4**, par une réaction réversible du type de celle qui se produit pour de nombreux autres β-hydroxy barbituriques [7—9, 20—28] (Schéma 5).



R = CH_3, R′ = CH_2—CH=CH_2
R = CH_3, R′ = $CH_2CH(CH_3)_2$
R = H, R′ = $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

Schéma 5.

Cette même alcoolyse peut être aisément réalisée *in vitro* à partir de **3** en solution aqueuse à pH 6,5 et le composé **4** peut être obtenu à 70°C, en procédant à des extractions chloroformiques toutes les demi-heures pour déplacer l'équilibre vers ce produit plus lipophile (Schéma 6).

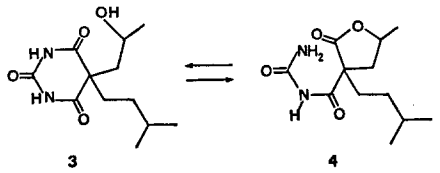


Schéma 6.

Toujours en se référant au comportement des autres β-hydroxybarbituriques [7—9, 23—28], on peut prévoir une hydrolyse *in vivo* de la liaison amide la plus proche du cycle lactonique de **4**, accompagnée de la libération d'urée et d'un acide γ-valérolactone carboxylique-2, **5**. La synthèse *in vitro* de ce dernier peut être réalisée par simple ébullition de **4** en présence de soude aqueuse (pH 14) puis acidification du milieu (Schéma 7).

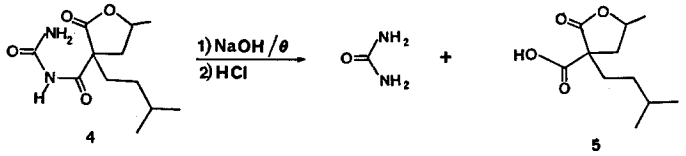


Schéma 7.

Des hypothèses anciennes [20, 22] faisant état de la formation de γ-valérolactones, la décarboxylation du composé **5** en **6** a été réalisée par chauffage à 150°C durant 2 h (Schéma 8).

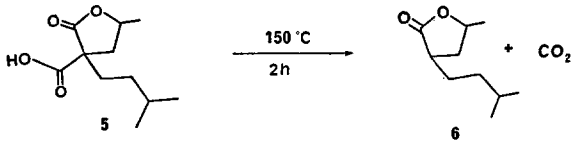


Schéma 8.

La présence de composés oxydés en cétone, en position ω-1, dans les urines de patients ayant absorbé des barbituriques [29], a rendu également nécessaire la synthèse d'un composé β-carbonylé sur la chaîne propyle, **7**, par oxydation chromique de **3** [27] (Schéma 9).

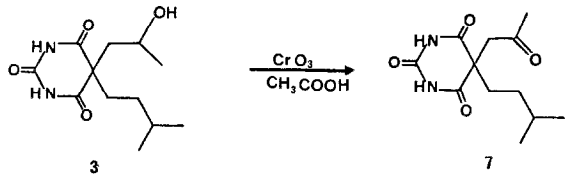


Schéma 9.

Etude de la stabilité de ces modèles

Elle doit être étudiée dans des milieux et des conditions proches de ceux qui règnent *in vivo* mais également au cours des traitements extractifs.

Etude de la stabilité dans des conditions biomimétiques
Dans un tampon de pH 7,40 et à une température de 37°C, les composés **1** et **2** sont parfaitement stables. En revanche, **3** et **4** sont soumis dans ces conditions, comme ils l'étaient à pH 6,5 et 70°C (Schéma 6), à un équilibre d'alcoolyse—aminolyse, qui est atteint, ici, vers 72 h. Les pourcentages relatifs sont alors de 27% de **4** pour 73% de **3**.

Stabilité dans les conditions de l'extraction
La stabilité de la lactone carboxylique, **5**, a été vérifiée à pH 0,5, car si ce métabolite potentiel se trouvait dans les urines, il ne pourrait être extrait qu'après acidification du milieu.

Il a, en outre, été démontré que l'équilibre entre **3** et **4** (Schéma 6) était bloqué en solution dans l'acétate d'éthyle et en solution aqueuse après acidification.

Evaluation des rendements extractifs par l'acétate d'éthyle
Placés en solution aqueuse, à pH 0, à des concentrations analogues à celles auxquelles ils sont présents dans les urines, le dérivé γ-hydroxylé, **2**, comme le barbiturique, **1**, sont extraits par l'acétate d'éthyle avec un rendement de 95%.

Biologie

Le barbiturique, **1**, et le composé γ-hydroxylé, **2**, sont administrés à des chiens ou des rats à des doses de l'ordre de 20 mg/kg/jour durant plusieurs jours. Les urines des animaux sont recueillies, congelées, puis réunies en fin d'expérience et extraites à pH 6,5 et 0,5. Les substances ainsi obtenues sont séparées par chromatographie sur colonne, identifiées par RMN ^{1}H et microanalyse (C, H, N) et pesées.

Le Tableau I résume les résultats obtenus.

Lorsqu'on administre le composé **1**, comme lorsqu'on donne directement à l'animal le composé **2**, la seule substance retrouvée dans les urines l'est à pH 6,5 et il s'agit du composé **2**.

Dans des conditions où l'on pourrait pourtant sans difficulté détecter des quantités de **1**, **3**, **4**, **5**, **6** ou **7**, correspondant à 1% de la quantité ingérée, on n'observe aucun de ces produits.

Le rendement en composé **2** par rapport à la quantité administrée est de 59,3 ± 3,4% chez le Rat et de 68,6 ± 3,4% chez le Chien.

L'administration directe du dérivé γ-hydroxylé au Chien ou au Rat permet de retrouver dans les urines des quantités analogues (ordre de 70% chez le Chien, de 60% chez le Rat).

Discussion et Conclusion

La compétition entre la chaîne isoamyle et la chaîne propyle vis-à-vis de l'oxydation hépatique s'est donc soldée par une hydroxylation exclusive de la structure ramifiée, chimiquement plus favorisée.

En effet, l'absence d'identification dans les urines de dérivé résultant de la biodégradation du groupement propyle signifie, au moins, qu'il ne s'en est pas formé plus que des quantités infimes.

Si l'on compare ce résultat à l'oxydation de 4—4,5% de la chaîne éthyle de l'amobarbital, pourtant moins lipophile, on est amené à incriminer l'augmentation d'encombrement stérique, qui protège la chaîne linéaire de l'hydroxylation.

L'encombrement de la molécule, qui se manifeste d'ailleurs également *in vitro* en rendant impossible à basse température

Tableau I. Conditions et résultat des expériences d'administration de **1** aux animaux.

Espèce	Animal			Administration de **1**			Recueil **2** récupéré mg
	nombre	poids total kg	sexe	durée jours	dose mg/kg/jour	total administré mg	
Rat	24	5,17	♀	25	20*	2585	1500
Rat	24	7,2	♂	25	20*	3600	2200
Rat	36	9,45	♂	15	20*	2835	2000
Chien	1	29	♂	6	20	3480	2600
Chien	1	24	♀	6	20	2880	1900
Chien	1	13,5	♂	8	20	2160	1700

*Exprimée en barbiturique protoné même s'il a été administré sous forme de sel.

l'oxydation chromique de la chaîne isoamyle, ne parvient toutefois pas à empêcher l'accès du site tertiaire de cette dernière par les enzymes d'oxydation *in vivo*.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les spectres de RMN ^1H ont été établis à 60 MHz sur appareil Varian T 60 avec référence interne TMS. Les microanalyses ont été réalisées sur Perkin—Elmer 240. Les points de fusion non-corrigés ont été déterminés sur banc de Kofler. Les résultats des analyses signalés par des symboles d'élément sont compris entre $\pm$ 0,3% des valeurs théoriques.

Synthèse de l'acide (méthyl-3 butyl)-5 propyl-5 barbiturique ***1***
Il est préparé par condensation du (méthyl-3 butyl)-2 propyl-2 malonate de diéthyle avec l'urée en solution éthanolique et en présence d'éthylate de sodium selon le procédé classique décrit dans [30] pour le barbital.
Rdt % = 71; F°C (eau) = 137. RMN ^1H $CDCl_3$ δ ppm = 0,93 (9H, $2CH_3$, CH_3); 1—2,1 (m, 7H); 8 (s, 2H, éch. D_2O, 2NH). Anal. $C_{12}H_{20}N_2O_3$ (C, H, N).

Oxydation chromique de ***1***
Dans un erlenmeyer de 500 ml, sont introduits successivement 3 g du barbiturique **1** (0,0123 mol), 70 ml d'acide acétique puis 8 g de trioxyde de chrome (0,08 mol). Le milieu est chauffé à 100°C durant 2 h. Le contenu de l'erlenmeyer est alors versé dans un récipient, contenant déjà 500 ml d'éther éthylique puis on laisse la température décroître. Après agitation, la solution organique est séparée dans une ampoule à décanter, puis lavée par plusieurs petites quantités d'eau. Elle est ensuite séchée sur sulfate de sodium puis le solvant organique est chassé à l'évaporateur rotatif. L'acide carboxyméthyl-5 propyl-5 barbiturique **8** est cristallisé dans le mélange cyclohexane—éther éthylique (50—50, vol).
Rdt % = 15; F°C = 166. RMN ^1H DMSO-d_6: δ ppm = 0,8 (t, 3H, CH_3); 0,8—1,4 (m, 2H, C—CH_2—CH_3); 1,4—1,8 (m, 2H, CH_2—CH_2—CH_3); 2,8 (s, 2H, CH_2—COOH); 11,2 (s, 2H, éch. D_2O, 2NH); 12,2 (m, H, éch. D_2O, COOH). Anal. $C_9H_{12}N_2O_5$ (C, H, N).
La même méthode, mais à 20 et 40°C, durant 1, 2, 5 ou 24 h, ne conduit à aucune modification du produit de départ.

Synthèse de l'acide (méthyl-3 hydroxy-3 butyl)-5 propyl-5 barbiturique ***2***
Dans une fiole de 1 l qui contient 750 ml de tampon pH = 8, 2,50 g (0,0098 mol) de **1** sont introduits. La suspension est portée à 33°C pendant 18 jours, en ajoutant 0,5 g de permanganate de potassium tous les 2 jours. On extrait ensuite par 100 ml d'éther éthylique 3 fois, pour éliminer le reste de **1** puis on acidifie par 3 ml d'acide sulfurique concentré. Après 1 h d'ébullition, on extrait 3 fois par 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis chassée et le produit est recristallisé dans l'éther éthylique.
Rdt % = 12; F°C = 162. RMN ^1H DMSO-d_6 δ ppm = 1 (s, 6H, $2CH_3$); 0,8—2,2 (m, 11H, $4CH_2$ et CH_3); 11 (s, 2H, éch. D_2O, 2NH). Anal. $C_{12}H_{20}N_2O_4$ (C, H, N).

Synthèse de l'acide (hydroxy-2 propyl)-5 (méthyl-3 butyl)-5 barbiturique ***3***
Dans un erlenmeyer muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit successivement 15 ml d'acide sulfurique (d = 1,83) et 5 g d'acide allyl-5 (méthyl-3 butyl)-5 barbiturique (0,021 mol), laisse l'agitation se poursuivre pendant 30 min, puis introduit 200 ml d'eau distillée. Le milieu réactionnel est alors porté à l'ébullition pendant 1 h. Après refroidissement, on filtre l'insoluble qui est lavé par de petites portions d'eau froide. Le produit est recristallisé dans l'eau.
Rdt % = 79; F°C = 151. RMN ^1H DMSO-d_6 δ ppm = 0,8 (d, 6H, $2CH_3$ *i*-amyle); 1 (d, 3H, CH_3); 1,2—2,3 (m, 7H, $3CH_2$ et CH *i*-amyle); 3,8 (2H, HC—O et OH éch. D_2O); 8,8 (2H, éch. D_2O, 2NH). Anal. $C_{12}H_{20}N_2O_4$ (C, H, N).

Synthèse de l'allophanyl-2 (méthyl-3 butyl)-2 γ-valérolactone ***4***
Dans une fiole conique munie d'un système d'agitation magnétique, on introduit 1,25 g de **3** (0,0049 mol) et 50 ml d'eau distillée. Le pH est ajusté à 6,5 par la soude 0,1 N. Le milieu réactionnel est porté à 70°C pendant 30 min. Après refroidissement, on extrait par le chloroforme. La phase organique est séparée de la phase aqueuse. Cette dernière est ajustée à pH 6,5 et de nouveau portée à 70°C pendant 30 min. Après refroidissement et extraction chloroformique, la phase aqueuse est une dernière fois ajustée à pH 6,5, portée à 70°C puis extraite. Les phases organiques sont alors regroupées, séchées sur chlorure de calcium. Après filtration, le chloroforme est chassé à l'évaporateur rotatif; on obtient ainsi un produit qui est recristallisé dans l'eau.
Rdt % = 68; F°C = 150. RMN ^1H $CDCl_3$ δ ppm = 0,9 (d, 6H, $2CH_3$ *i*-amyle); 1,2 (d, 3H, CH_3—C—O); 1,6—2,3 (m, 7H, $3CH_2$ et CH *i*-amyle); 5,8 (1H, éch. D_2O, NH); 8 (2H, éch. D_2O, NH_2). Anal. $C_{12}H_{20}N_2O_4$ (C, H, N).

Synthèse de l'acide (méthyl-3 butyl)-2 γ-valérolactone-2 carboxylique ***5***
On introduit dans une fiole conique 1 g de **3** (0,0039 mol) et 75 ml d'eau. Le pH est ajusté par la soude à 14. La fiole est placée 2 h dans un bain-marie bouillant. Après refroidissement, puis acidification, on extrait le milieu réactionnel par trois fois 50 ml de chloroforme, la phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le chloroforme est chassé à l'évaporateur rotatif.
Rdt % = 30; E_{20}°C = 158. RMN ^1H $CDCl_3$ δ ppm = 1 (d, 6H, $2CH_3$ *i*-amyle); 1,5 (d, 3H, CH_3—C—O); 1,2—2,6 (7H, $3CH_2$—, CH *i*-amyle); 4,8 (m, 1H, CH—O); 6,9 (s, 1H, éch. D_2O, COOH). Anal. $C_{11}H_{18}O_4$ (C, H, N).

Synthèse de la (méthyl-3 butyl)-2 γ-valérolactone ***6***
Dans un erlenmeyer surmonté par un réfrigérant, 200 mg (0,001 mol) de **5** sont chauffés à 150°C durant 2 h.
Rdt % = 75; E_1 °C = 70. RMN ^1H $CDCl_3$ δ ppm = 0,8 (d, 6H, $2CH_3$ *i*-amyle); 1,3 (d, 3H, CH_3—C—O); 1,5—3 (m, 8H); 4,6 (m, H, CH_3—CH—O). Anal. $C_{10}H_{18}O_2$ (C, H, N).

Synthèse de l'acide (oxo-2 propyl)-5 (méthyl-3 butyl)-5 barbiturique ***7***
Dans un erlenmeyer muni d'un système d'agitation magnétique, sont introduits 1,45 g (0,0057 mol) de **3**, 8 g d'anhydride chromique et 75 ml d'acide acétique glacial. Le mélange est agité pendant 1/2 h à température ambiante puis on le verse dans 250 ml d'éther éthylique. La solution éthérée est extraite par de petites quantités d'eau, jusqu'à décoloration, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à l'évaporateur rotatif. L'huile ainsi obtenue est triturée avec 10 ml d'éther pour donner un produit qui est recristallisé dans l'eau, après avoir été recueilli par filtration.
Rdt % = 16; F°C = 150. RMN ^1H DMSO-d_6 δ ppm = 0,8 (d, 6H, $2CH_3$ *i*-amyle); 1—2 (m, 5H, $2CH_2$ et CH *i*-amyle); 2,1 (s, 3H, CH_3—C=O); 3,3 (s, 2H, —CH_2C=O); 11 (s, 2H, éch. D_2O, 2NH). Anal. $C_{12}H_{18}N_2O_4$ (C, H, N).

Etude du comportement de ***3*** *dans des conditions biomimétiques* in vitro
Dans deux erlenmeyers de 2 l, 1,25 g (0,005 mol) de **3** est solubilisé par 1,5 l de tampon pH = 7,40 (acide citrique—phosphate disodique). Les récipients sont alors placés dans un bain-marie thermostaté à 37°C. Dans le premier, des prises d'essai de 50 ml sont effectuées à intervalles réguliers. Chaque prise est extraite par l'acétate d'éthyle et l'évolution de l'équilibre est évaluée par RMN ^1H DMSO-d_6. On constate que l'équilibre n'évolue plus après 72 h. Le contenu du second erlenmeyer est alors extrait par 3 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. Le solvant est séché puis chassé à l'évaporateur rotatif. Le résidu de l'évaporation est dissous par le dichlorométhane et après filtration, le solvant est chassé. Le résidu de filtration, constitué par l'hydroxybarbiturique, et le résidu d'évaporation qui correspond à la forme allophanique, sont pesés. Les pourcentages relatifs sont calculés.

Stabilité dans les conditions de l'extraction
Stabilité de la lactone carboxylique à pH 0,5. Dans 3 l d'eau, amenée à pH 0,5 par de l'acide chlorhydrique, est dissous 1 g de la lactone carboxylique **5**. Cette solution est extraite par 4 fois 570 ml d'acétate d'éthyle. Le solvant est alors chassé à l'évaporateur rotatif à froid sous vide partiel. Le résidu ainsi obtenu est alors pesé et la structure du produit vérifiée par RMN ^1H et microanalyse.

Evaluation des rendements extractifs par l'acétate d'éthyle
La substance (1 g de **2** ou de **1**) est placée en solution dans 5 l d'eau,

amenée à pH 0 par de l'acide chlorhydrique. Cette solution est extraite par 4 fois 1 l d'acétate d'éthyle. La solution organique est placée sur sulfate de sodium puis filtrée. Le solvant est alors chassé à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est pesé et le rendement extractif calculé.

Biologie

Matériel et méthode

Substances administrées
Le barbiturique **1** ou le dérivé hydroxylé **2** ont été administrés aux animaux.

Animaux
Deux espèces ont été utilisées: chiens (bâtards), rats (Sprague—Dawley). Le nombre d'animaux, leur poids, leur sexe, la durée de l'administration, la dose sont regroupés dans le Tableau I.

Administration
Elle a été effectuée par voie orale. Aux chiens: la dose journalière a été administrée en une gélule introduite dans la gueule de l'animal. Aux rats: la dose journalière (sous forme de sel) a été dissoute dans de l'eau distillée puis introduite par une canule directement dans l'estomac.

Nourriture et boisson ont été fournies à volonté.

Recueil des urines
Chaque chien a été placé dans une cage à métabolisme individuelle Iffa—Credo R ou Pajon R. Les rats ont été placés par 3 dans des cages à métabolisme Pajon R. Ils y ont été maintenus pendant toute la durée de l'administration du produit, ainsi que durant les deux jours suivants. Les urines ont été prélevées chaque matin et chaque soir puis filtrées et congelées.

Extraction
Les urines décongelées ont été filtrées puis extraites par l'acétate d'éthyle successivement à pH 6,5 et à pH 0,5. Les solutions organiques ainsi obtenues ont été séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant a ensuite été chassé à l'évaporateur rotatif à la température du laboratoire.

Séparation
Le résidu a alors été extrait par le dichlorométhane. La solution organique a été filtrée puis le solvant chassé à l'évaporateur rotatif et le résidu a été traité par chromatographie sur colonne (support: silice Kieselgel 60H Merck R; solvant de migration: cyclohexane—acétate d'éthyle, 50—50).

Identification et détermination quantitative
Les fractions ont été analysées par chromatographie en couche mince (support: Kieselgel 60 F_{254} Merck R; solvant: cyclohexane—acétate d'éthyle, 50—50); RMN ^{1}H DMSO-d_6 et microanalyse C, H, N. Les produits identifiés ont ensuite été pesés.

Remerciements

Les auteurs tiennent à exprimer leur gratitude à Sophie Mairesse-Lebrun qui a effectué les microanalyses, à Nicole Verdier qui a collaboré aux expériences ainsi qu'à Nicole Seigneur qui a assuré l'entretien des animaux.

Références

1 Maynert E. W. (1952) *J. Biol. Chem.* 195, 397—402
2 Baldeo W. C., Gilbert J. N. T. & Powell J. W. (1979) *Xenobiotica* 9, 205—208
3 Grove J. & Toseland P. A. (1971) *J. Pharm. Pharmacol.* 23, 936—940
4 Robinson A. E. & McDowall M. D. (1979) *J. Pharm. Pharmacol.* 31, 357—365
5 Reilly P. A., Tang B. K., Stewart D. J. & Kalow W. (1983) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61, 67—71
6 Cavé C., Lafont O., Lambrey B., Ménager S. & Miocque M. (1984) *Eur. J. Med. Chem.* 19, 243—247
7 Lafont O., Cavé C., Lambrey B., Ménager S. & Miocque M. (1985) *Eur. J. Med. Chem.* 20, 339—344
8 Lafont O., Cavé C., Lambrey B., Ménager S. & Miocque M. (1985) *Biochem. Pharmacol.* 34, 423—424
9 Lafont O., Cavé C., Ménager S., Lambrey B. & Miocque M. (1985) *J. Pharm. Clin.* 4, 255—260
10 Tang B. K., Grey A. A., Reilly P. A. & Kalow W. (1980) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58, 1167—1169
11 Tang B. K. & Carro-Ciampi G. (1980) *Biochem. Pharmacol.* 29, 2085—2088
12 Goldschmidt S. & Wehr R. (1957) *Z. Physiol. Chem.* 308, 9—19
13 Ebert A. G., Yim G. K. W. & Miya T. S. (1964) *Biochem. Pharmacol.* 13, 1267—1274
14 Cavé C., Lafont O., Ménager S., Lambrey B. & Miocque M. (1986) *Eur. J. Med. Chem.* 21, 487—492
15 Hansch C., Steward A. R., Anderson S. M. & Bentley D. (1968) *J. Med. Chem.* 11, 1—11
16 Leo A., Hansch C. & Elkins D. (1971) *Chem. Rev.* 71, 525—616
17 Kato Y. & Kohketsu M. (1981) *Chem. Pharm. Bull.* 29, 268—272
18 Lee D. G. (1980) *dans: The Oxidation of Organic Compounds by Permanganate Ion and Hexavalent Chromium* Open Court, La Salle, IL., pp. 174
19 Eastman R. H. & Quinn R. A. (1960) *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4249—4252
20 Bobranski B., Prelicz D., Syper L. & Wojtowski R. (1960) *Bull. Acad. Sci. Pol. Ser. Chim.* 8, 475—479
21 Bobranski B. & Syper L. (1961) *Arch. Immunol. Ter. Dosw.* 9, 579—591
22 Bobranski B., Syper L. & Witon J. (1965) *J. Arch. Immunol. Ther. Exp.* 13, 672—675
23 Lafont O., Lambrey B., Jacquot C., Rapin J. R., d'Athis P. & de Lauture C. (1979) *Eur. J. Med. Chem.* 14, 143—150
24 Lambrey B., Lafont O. & Jacquot C. (1980) *Eur. J. Med. Chem.* 15, 463—468
25 Lafont O., Lambrey B., d'Athis P., de Lauture D. & Jacquot C. (1982) *Eur. J. Med. Chem.* 17, 181—186
26 Lambrey B., Lafont O., d'Athis P. & Jacquot C. (1984) *J. Pharmacol.* 15, 223—230
27 Lafont O., Cavé C., Lambrey B., Briffaux J. P., Jacquot C. & Miocque M. (1983) *Eur. J. Med. Chem.* 18, 163—168
28 Lafont O., Cavé C., Lambrey B., Monnot G., Jacquot C. & Miocque M. (1984) *Eur. J. Med. Chem.* 19, 17—21
29 Baldeo W. C., Gilbert J. N. T. & Powell J. W. (1980) *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokin.* 5, 75—80
30 Vogel A. I. (1957) *dans: Practical Organic Chemistry* Longman, Londres, p. 1003